

Aus der Kinderklinik der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. J. Ströder

A C H R O M Y C I N

und

B L U T G E R I N N U N G .

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfasst und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Kurt Heinrich H e r t f e l d e r
aus Leutershausen/Mfr.

Würzburg 1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Kinderklinik der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. J. S t r ö d e r

A C H R O M Y C I N

und

B L U T G E R I N N U N G .

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfasst und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Kurt Heinrich H e r t f e l d e r

aus Leutershausen/Mfr.

Würzburg 1958

Referent: Professor Dr. med. W. K ü n z e r

Korreferent: Professor Dr. med. J. S t r ö d e r

Tag der Promotion: **14. 5. 58**

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meinem am 22. Mai 1948
verstorbenen Vater,
Dr.med. Karl HERTFELDER,
gewidmet.

INHALT :

	Seite
A. Einleitung	1
B. Methodik	8
C. Versuchsanordnung	10
D. Tabellarische Zusammenstellung und Besprechung der Ergebnisse	11
E. Zusammenfassung	26
F. Schrifttum	28

A. Einleitung.

Unter den Nebenwirkungen, welche bei der Therapie mit modernen Antibioticis auftreten können, ist der Einfluss auf die Blutgerinnung von grosser klinischer Bedeutung. Seit Einführung der antibiotischen Mittel wurden mehrfach klinische und experimentelle Untersuchungen über die Einflussnahme verschiedener Wirkstoffe auf die Blutgerinnung ausgeführt. Für das Achromycin liegen bisher nur vereinzelte derartige Untersuchungen vor. Als modernes Breitspektrumantibiotikum wird Achromycin in letzter Zeit in Klinik und Praxis häufig angewendet.

Zur Vermehrung des Wissens um den Einfluss des Achromycins auf die verschiedenen, uns heute bekannten Faktoren der Blutgerinnung haben wir die im Folgenden dargestellten Untersuchungen vorgenommen.

Im Einzelnen wurde der Einfluss des Antibiotikums auf den Quick-Wert, die Prothrombinzeit, sowie auf den Wert von Faktor V und Faktor VII in vitro geprüft. Ferner wurden Bestimmungen des Heparintoleranztestes und der Rekalzifizierungszeit durchgeführt.

Grundlegend und richtungsweisend auch für die hier aufgenommene Fragestellung sind die Untersuchungen von M a c h t , welcher 1942 an digitalisierten Katzen feststellte, dass die Gerinnungszeit des Blutes bei mehrfachen Untersuchungen, gemessen nach Lee-White, unter der Verabreichung von Digitalis kürzer wurde.

M a s s i e , S t i l l e r m a n n , W h r i g h t und M i n n i c h untersuchten ebenfalls den Einfluss von Digitalis auf die menschliche Blutgerinnung und auf die Prothrombinzeit. Sie fanden bei 24 untersuchten Kranken, dass die Spontangerinnungszeit nach Digitalisgaben beschleunigt wurde und nach Absetzen des Mittels nur langsam auf den Normalzustand zurück ging. Es zeigten sich keine oder nur geringe Veränderungen der Prothrombinzeit. In gleiche Richtung weisen die Untersuchungen von N a y und B a r n e s , welche die Gerinnungsverhältnisse bei Kranken nach Ausheilung akuter Myocardschäden prüften und feststellen konnten, dass diejenigen Fälle, welche Digitalis erhielten, eine erhöhte Neigung zu Lungenembolie zeigten. Die Versuche von M a c h t über die Prothrombinzeit ergaben keine verwertbaren Ergebnisse. Er betont, dass bei der Prüfung der pharmakologischen Wirksamkeit bestimmter Substanzen vier von ihm als wichtig für die "Pharmakodynamik" erachtete Umstände zu berücksichtigen seien. Nämlich 1. die Substanz selbst, 2. das Versuchstier oder der Kranke, 3. verschiedene äussere Faktoren wie Temperatur, Luftdruck, Art der Anwendung und 4. der Zeitfaktor. Bei digitalishaltigen Mitteln macht er für die von ihm erhaltenen unterschiedlichen Ergebnisse eine Inkonstanz der Droge selbst hinsichtlich der Art der Zubereitung und der Höhe des Wirkstoffgehaltes verantwortlich.

T a n a k a fand bei Strophanthingaben an Kaninchen erhebliche Verkürzungen der Gerinnungszeit, die er dem steigenden Thrombiningehalt zuschrieb, während andererseits W e g e r die Gerinnungswirkungen von Strophanthin der merklichen Vermehrung der Blutblättchen zugute hält.

Im Zusammenhang mit seinen Digitalisversuchen prüfte M a c h t eine Anzahl anderer Mittel, wie Äther, Pentothal, verschiedene Alkaloide und erstmals auch Penicillin. Dabei ergab sich, dass von diesen Mitteln nur Penicillin gerinnungsfördernde Wirkung zeigte. Tierversuche mit Penicillin

bei Katzen und Hunden, wie auch beim Menschen, ergaben, dass die Blutgerinnung beschleunigt wurde. Es ergab sich ferner, dass amorphes Penicillin in dieser Hinsicht wirksamer ist als kristallines. Weitere Versuche wurden mit Penicillin-G, F, X und K gemacht. Von diesen hatte das Penicillin-X die stärkste und gerinnungsfördernde Wirkung, während sich Penicillin-G und Penicillin-F nur weniger, aber doch eindeutig gerinnungsfördernd zeigten. Im Handel befindliche Penicillin-G-Präparate waren mehr oder weniger mit Penicillin-X verunreinigt und diese kristallinen Penicilline als Natrium- und Kaliumsalze führten eine merkbare Beschleunigung der Blutgerinnung herbei.

M a c h t und O s t r o fanden bei Untersuchungen an Kranken, welche an einer Haemophilie litten, nach Penicillin-gaben keine Einwirkung auf die Gerinnungszeit.

F r a d a berichtet von einer Reihe von Kranken, bei welchen eine Lungenembolie auftrat, die er direkt den Wirkungen des Penicillins zuschreibt.

O c h s n e r , D e B a k y und D e C a m p erwähnen anhand von 580 Fällen von Thromboembolien, dass die wachsende Zahl der Fälle auf zweierlei Weise erklärt werden kann : Die Zunahme könnte eine scheinbare sein oder es handelt sich um eine tatsächliche Zunahme auf Grund einer routinemässigen Verabreichung von Antibiotika, deren Folge eine steigende Gerinnungsneigung ist, welche die Bildung venöser Thromben begünstigt.

M o l d a v s k y , H a s e l b r o o k und C a t e n o berichteten schon im Jahre 1945, dass das Blut penicillin-behandelter Kranker schneller zur Gerinnung kommt als unbehandelter Patienten.

Einzelne Autoren messen der thromboplastischen Eigenschaft des Penicillins wenig Bedeutung bei, wie z.B. L e v i s , F l e m m i n g und F i s h .

Die wesentlichen Arbeiten zur Frage des Einflusses der Breitspektrumantibiotika auf die Blutgerinnung erschienen von M a c h t sowie M a c h t und F a r k a s . Diese Autoren stellten Untersuchungen nach Aureomycingaben bei Kranken und im Tierversuch an. Die Ergebnisse von vier Kaninchen- und einem Katzenversuch zeigen, dass die Gerinnungszeit nach Aureomycingaben wesentlich verkürzt ist. Das gleiche Ergebnis findet sich auch am Menschen. B u r - t o n , W a i s b r e n und G l i c k fanden gleichartige Ergebnisse.

D i r n b e r g e r und W i t t e konnten zeigen, dass von den neueren Antibiotika Terramycin keine oder nur ganz geringe Veränderungen der Gerinnungsaktivität erzeugt. Dieselbe Beobachtung machten P a r k e r und W r i g h t . T s e v r e n i s und K a r a l i , welche die Wirkung von Antibiotika und von Cortison auf die Blutgerinnung untersuchten, fanden, dass Penicillin in der Dosis von 200 000 E, Streptomycin von 500 mg i.m. und Auroemycin von 300 mg, 6 Stunden nach Verabreichung, die Gerinnungszeit, - gemessen nach Lee-White -, erheblich reduzieren und zugleich die Heparintoleranz verbessern.

M o s o n y i und seine Mitarbeiter konnten die oben erwähnten Ergebnisse bestätigen. Sie betonen ausserdem die Tatsache, dass beim gesunden Menschen Erregung, Furcht und Qual die Blutgerinnung merklich beschleunigen und daher die psychologische Therapie nicht weniger wichtig zu sein scheint als die pharmakologische.

Die über längere Zeitdauer fortgesetzten Tierversuche von W i t t e , B ü n t e und K i m b e l über Veränderungen der Blutgerinnungsfaktoren durch Tetracyclinderivate verdienen ausführlichere Besprechung. Die Autoren fanden dabei nach langdauernder Behandlung mit hohen oralen Dosen von Tetracyclinderivaten eine nach vier Wochen einsetzende Verlängerung der Spontangerinnungszeit nach S c h u l t e n ,

die nach weiteren 8 Behandlungswochen konstant blieb. Nach Absetzung des Terramycins waren drei Wochen zu einer Teilerückbildung, vier Wochen zur Normalisierung der Gerinnungszeit erforderlich.

Die Werte der Gerinnungsfaktoren V und VII, des getrennt bestimmten Prothrombinwertes sowie der Quick-Zeit gingen nach vierwöchiger Gabe von 100 mg Oxytetracyclin pro kg Körpergewicht auf etwa die Hälfte des Normalwertes zurück. Nach Angaben der Autoren blieben die Werte nach 16 Wochen weiterer Behandlung unverändert.

Chlortetracyclin blieb nach vierwöchiger Behandlung ohne Einfluss auf die untersuchten Faktoren.

Die mit hohen Markumardosen induzierte starke Verringerung der Blutgerinnungsfaktoren (Prothrombin und Faktor VII) schloss auch den Faktor V ein. Bei den mit 100 mg Oxytetracyclin pro kg Körpergewicht p.o. vier Wochen lang behandelten Tieren zeigte sich keine Erniedrigung der Dicumartoleranz, die Restitution der Faktoren auf 50 mg Vitamin K₁ pro kg Körpergewicht erfolgte bei ihnen eben so rasch wie bei den Kontrollen, allerdings nur auf die schon vor dem Versuch erniedrigten Werte. Aus der letztgenannten Beobachtung, wie aus weiteren vergeblichen Versuchen, die Erniedrigung der Gerinnungsfaktoren durch Terramycin mit Vitam K₁ zu beheben, wird geschlossen, dass nicht ein durch die veränderte Darmflora hervorgerufener Vitamin K-Mangel, sondern eine Störung der spezifischen Prothrombinsynthese Ursache der Veränderungen ist. -

M l o z o c h und V i n a z z e r untersuchten den Einfluss von Penicillin, Streptomycin und Aureomycin auf die 1. Phase der Blutgerinnung. Dabei konnte gefunden werden, dass mit den gebräuchlichen therapeutischen Dosen ein Einfluss auf die Thrombin-Fibrinogen-Reaktion in vitro nicht

statt hatte. Eine über die therapeutische Höhe des Blutspiegels hinausreichende Behandlung mit den fraglichen Antibioticis verlängerte die Thrombin-Fibrinogen-Reaktion durch Schädigung des Thrombins. Diese Blockierung des Thrombins wird durch Protaminsulfat bis zu einer bestimmten optimalen Konzentration verstärkt.

Nach B e r n a r d beeinflussen über längere Zeit verabfolgte kleine Dosen von Terramycin oder für kurze Zeit gegebene höhere Terramycingaben die Vitamin-K- oder Prothrombinsynthese beim Menschen nicht.

K a u l a und H e n k e l prüften den Einfluss von Penicillin, Dithydrostreptomycin, Aureomycin, Chloromycetin und Terramycin auf die Aktivität des fibrinolytischen Fermentes (Plasmin). Zu den Versuchen wurde Plasma und nicht die gereinigten Fraktionen verwendet. Es zeigte sich, dass die genannten Antibiotica das fibrinolytische Ferment bei Zusatz in vitro nicht beeinflussen.

Eingehende Untersuchungen über den Einfluss der Antibiotica auf die Spontangerinnungszeit und den Heparintoleranztest des menschlichen Blutes bei unverändertem Prothrombinspiegel wurden vor allem auch von S a r t o r i (1955, 1956) durchgeführt. Die umfangreichen klinischen Untersuchungen ergaben, dass Penicillin, Aureomycin und Kombinationen von Penicillin mit Streptomycin die Spontangerinnungszeit erheblich verkürzen. Bei durch Dicumarol-Präparate gesenktem Blutspiegel lässt sich durch die beiden genannten Tests unter der Behandlung mit Antibiotica eine relative Hyperkoagulämie nachweisen.

Eine Ausnahme macht nach den Untersuchungen von S a r t o r i (1955) das Achromycin. Die den oben angegebenen Antibioticis eigentümlichen gerinnungsfördernden Eigenschaften lassen sich in den Versuchen nicht für das Achromycin finden. Die mit Achromycin behandelten Kranken zeigten auch

bei gesenktem Quick-Wert keinen Einfluss auf den Heparin-toleranztest und die Spontanerinnungszeit. Bedeutsam ist, dass eine zusätzliche Verabreichung von Penicillin oder Streptomycin-Penicillin aber auch hierbei zu einer vorübergehenden Verkürzung dieser beiden Werte führte. S a r t o - r i (1956) untersuchte ausserdem das Erythromycin in Bezug auf seinen Einfluss auf die Blutgerinnung beim Menschen und fand dabei, dass sich das Mittel indifferent gegenüber dem Gerinnungssystem verhält.

Es ist also für die Klinik von ausserordentlicher Wichtigkeit, über diese Zusammenhänge ein genaues Wissen zu erhalten. Sollte es sich bestätigen lassen, dass Achromycin keine thrombosefördernde Wirkung besitzt, so würde diesem Medikament in Zukunft vielleicht eine erhöhte Bedeutung zukommen. Als Beitrag zur definitiven Klärung dieser Verhältnisse wurden die folgenden Untersuchungen mit A c h r o m y c i n ausgeführt.

B. Methodik

Vorbemerkung : Die Bestimmungen erfolgten nach dem in der Universitäts-Kinderklinik Würzburg üblichen Vorgehen.

Bestimmung des Quick-Wertes :

Reagentien : Thromboplastin (ROCHE) und Kalziumchloridlösung (1/40 mol)

Ausführung : Ein kleines Reagenzglas mit 0,1 ccm Citratplasma wird in ein Wasserbad bei 37° gegeben. Mit Hilfe einer Tuberkulinspritze werden 0,1 ccm Thromboplastinlösung, 0,1 ccm der Kalziumchloridlösung aufgezogen und in das Citratplasma geblasen. Messung der Thromboplastinzeit mittels Stoppuhr. An Hand einer Eichkurve, die aus fünf verschiedenen Normalmischplasmen gewonnen wurde, wird die gestoppte Gerinnungszeit abgelesen.

Die Normalwerte liegen bei 70 - 100 %.

Bestimmung der Prothrombinzeit :

Reagentien : Thromboplastin- und Kalziumchloridlösung (1/40 mol) und prothrombinfreies Testplasma nach Koller.

Ausführung : Zu 0,1 ccm Citratplasma, welches im Verhältnis 1 : 10 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt wurde, wird 0,1 ccm Testplasma gegeben. Daraufhin werden 0,1 ccm Thromboplastin und 0,1 ccm der Kalziumchloridlösung eingeblasen. Messung der Prothrombinzeit mittels Stoppuhr.

Gefundener Wert an Hand der Eichkurve bestimmt.

Normalwerte 70 - 100 %.

Bestimmung des Faktor-VII-Wertes :

Reagentien : Faktor VII-freies Testplasma und Thromboplastin- und Kalziumchloridlösung (1/40 mol)

Ausführung : Zu 0,1 ccm Testplasma 0,2 ccm Thromboplastin und 0,1 ccm der Kalziumchloridlösung (Ausführung wie oben).

Messung des Faktor-VII-Wertes an Hand der Eichkurve.

Normalwerte 60 - 100 %.

Bestimmung des Faktor-V-Wertes :

Reagentien : Faktor-V-freies Testplasma (gewonnen durch Lagern von menschlichem Oxalatplasma im Eisschrank bei 4°C), Thromboplastin- und Kalziumchloridlösung (1/40 mol).

Ausführung : Zu 0,1 ccm Citratblut (Verdünnung 1 : 10) werden 0,1 ccm Testplasma, 0,1 ccm Thromboplastin und 0,1 ccm der Kalziumchloridlösung gegeben (Ausführung wie oben).

Messung des Faktor-V-Wertes an Hand der Eichkurve.

Normalwerte 80 - 100 %.

Der Heparintoleranztest wurde nach der Methode von M a r b e t und W i n t e r s t e i n durchgeführt, die Rekalkifizierungszeit nach den Angaben von Q u i c k .

Die zu den Untersuchungen benötigten Reagentien stammten von der DEUTSCHEN HOFFMANN-LA ROCHE-AG.

Das Faktor VII freie Testplasma stammte von den BEHRING-Werken.

C. Versuchsanordnung.

Bei unseren Versuchen wurden Plasmaproben von Kindern mit normalen und pathologischen Gerinnungszeiten verwandt. Als Antibiotikum diente das Achromycin (Tetracyclin).

Achromycin wurde in der 1/40 mol Kalziumchloridlösung in verschiedenen Konzentrationen gelöst und die Gerinnungsfaktoren, wie oben angegeben, bestimmt. Es wurden mit und ohne Achromycinzusatz jeweils Doppelbestimmungen durchgeführt.

Eine weitere Versuchsanordnung bestand darin, das Antibiotikum in physiologischer Kochsalzlösung zu lösen. Danach wurde eine halbstündige Bebrütung des Plasmas mit Achromycin im Wasserbad bei 37°C durchgeführt. Anschliessend wurden die Gerinnungsfaktoren bestimmt. Die Kontrollproben enthielten gleiche Volumina physiologischer Kochsalzlösung ohne Achromycinzusatz.

Bei der Bestimmung des Heparintoleranztestes und der Rekalzifizierungszeit wurde in gleicher Weise verfahren.

D. Tabellarische Zusammenstellung

und

Besprechung der Versuchsergebnisse .

Tabelle 1

Verhalten von Quickwert, Prothrombin, Faktor V, Faktor VII
unter Zusatz von Achromycin in der Konzentration von $30\gamma/\text{cm}^3$

Lfd. Nr.	Quickwert ohne mit Achromycinzusatz	Prothrombin ohne mit Achromycinzusatz	Faktor V ohne mit Achromycinzusatz	Faktor VII ohne mit Achromycinzusatz
1	70 %	100 %	90 %	60 %
2	70 %	100 %	100 %	66 %
3	90 %	100 %	100 %	76 %
4	100 %	100 %	100 %	80 %
5	78 %	98 %	100 %	84 %
6	50 %	97 %	52 %	48 %
7	56 %	100 %	30 %	54 %
8	24 %	46 %	35 %	52 %
9	5 %	16 %	15 %	16 %
10	44 %	100 %	45 %	58 %
11	68 %	70 %	59 %	72 %
12	43 %	100 %	45 %	58 %

Bei der Versuchsanordnung ist zu beachten, dass die hier zugesetzte Achromycinkonzentration etwa dem normalerweise bei der therapeutischen Anwendung des Mittels im menschlichen Blute vorhandenen Wirkstoffspiegel entspricht (W o o d und K i p n i s).

Es zeigt sich, dass bei Achromycinzusatz von 30 g/cm^3 Plasma keine eindeutige Änderung des Quick-Wertes, der Prothrombinzeit sowie des Faktors V und Faktor VII auftritt.

Tabelle 2

Verhalten von Quickwert, Prothrombin, Faktor V, Faktor VII unter Zusatz von Achromycin in der Konzentration von $60 \mu/\text{cm}^3$

Ifd. Nr.	Quickwert		Prothrombin		Faktor V		Faktor VII	
	ohne Achromycin.	mit Achromycin.	ohne Achromycin.	mit Achromycin.	ohne Achromycin.	mit Achromycin.	ohne Achromycin.	mit Achromycin.
1	100 %	100 %	100 %	100 %	62 %	62 %	76 %	73 %
2	67 %	63 %	88 %	88 %	62 %	66 %	70 %	72 %
3	100 %	97 %	100 %	100 %	74 %	75 %	82 %	81 %
4	100 %	99 %	100 %	100 %	64 %	66 %	62 %	66 %
5	100 %	100 %	100 %	100 %	50 %	54 %	90 %	95 %
6	5 %	4 %	22 %	22 %	22 %	24 %	20 %	20 %
7	62 %	64 %	70 %	66 %	34 %	32 %	66 %	60 %
8	82 %	72 %	50 %	50 %	56 %	56 %	74 %	77 %
9	100 %	90 %	100 %	99 %	86 %	80 %	100 %	100 %
10	100 %	100 %	100 %	100 %	35 %	37 %	84 %	84 %

In dieser Versuchsreihe wurde der Zusatz von Achromycin auf $60 \mu/\text{cm}^3$ Plasma erhöht. Dabei tritt ebenfalls noch keine signifikante Änderung der geprüften Werte in Erscheinung.

Tabelle 3

Verhalten von Quickwert, Prothrombin, Faktor V unter Zusatz von Achromycin in der Konzentration von $75 \mu\text{cm}^3$

Ifd. Nr.	Quickwert		Prothrombin		Faktor V	
	ohne	mit	ohne	mit	ohne	mit
	Achromycin-	Achromycin-	Achromycin-	Achromycin-	Achromycin-	Achromycin-
	zusatz	zusatz	zusatz	zusatz	zusatz	zusatz
1	43 %	42 %	41 %	31 %	24 %	21 %
2	41 %	41 %	62 %	60 %	50 %	42 %
3	38 %	34 %	59 %	48 %	27 %	23 %
4	42 %	39 %	60 %	51 %	35 %	30 %
5	100 %	100 %	100 %	100 %	70 %	65 %
6	49 %	48 %	88 %	79 %	38 %	35 %
7	56 %	50 %	92 %	92 %	45 %	35 %
8	86 %	78 %	100 %	100 %	72 %	72 %
9	60 %	52 %	72 %	70 %	42 %	30 %
10	53 %	45 %	92 %	82 %	25 %	25 %
11	64 %	54 %	59 %	42 %	56 %	47 %
12	98 %	70 %	70 %	60 %	60 %	54 %
13	90 %	75 %	60 %	52 %	72 %	68 %
14	100 %	88 %	70 %	59 %	100 %	100 %

Setzt man bei gleicher Versuchsanordnung zu 1 cm^3 Plasma 75μ Achromycin zu, so tritt erstmals bei einzelnen Plasmaproben eine erkennbare Verminderung der Faktorenaktivität auf. Es darf daher gefolgert werden, dass die Grenzkonzentration, d.h. also die Menge Achromycin/ cm^3 , welche eine Änderung der Gerinnungsfaktoren herbeizuführen vermag, für das Mittel bei $75 \text{ Achromycin}/\text{cm}^3$ liegt. Auf die klinische Bedeutung dieses Ergebnisses wird weiter unten noch eingegangen werden.

Tabelle 4.

Verhalten von Quickwert, Prothrombin, Faktor V
unter Zusatz von Achromycin in der Konzentration von
 $90 \mu/\text{cm}^3$

Lfd. Nr.	Quickwert ohne Achromycinzus.	Quickwert mit Achromycinzus.	Prothrombin ohne Achromycinzus.	Prothrombin mit Achromycinzus.	Faktor V ohne Achromycinzus.	Faktor V mit Achromycinzus.
1	68 %	44 %	43 %	25 %	16 %	13 %
2	47 %	36 %	35 %	26 %	36 %	29 %
3	48 %	41 %	70 %	45 %	30 %	19 %
4	80 %	64 %	76 %	60 %	33 %	36 %
5	56 %	48 %	74 %	47 %	43 %	36 %

Wird die Konzentration weiter auf 90μ Achromycin/ cm^3
erhöht, so sind die Änderungen der Faktorenaktivität
deutlich. Es kommt in allen Plasmaproben zur Herabsetzung
der Faktorenaktivität.

Tabelle 5

Verhalten von Quickwert, Prothrombin, Faktor V,
Faktor VII unter Zusatz von Achromycin in der
Konzentration von $120 \gamma \text{cm}^3$

Lfd. Nr.	Quickwert ohne Achromycinzus.	Prothrombin ohne Achromycinzus.	Faktor V ohne Achromycinzus.	Faktor V mit Achromycinzus.	Faktor VII ohne Achromycinzus.	Faktor VII mit Achromycinzus.
1	100 %	48 %	24 %	62 %	35 %	--
2	100 %	52 %	25 %	56 %	46 %	--
3	100 %	88 %	40 %	86 %	38 %	--
4	70 %	78 %	35 %	60 %	38 %	98 %
5	62 %	60 %	27 %	52 %	32 %	100 %

Der Zusatz von $120 \gamma \text{Achromycin/cm}^3$ Plasma ergibt ebenfalls eine deutliche Minderung der Faktorenaktivität in allen geprüften Plasmaproben.

Tabelle 6

Verhalten von Quickwert, Prothrombin, Faktor V unter Zusatz von Achromycin in der Konzentration von $180 \mu/\text{cm}^3$

Ild. Nr.	Quickwert		Prothrombin		Faktor V	
	ohne Achromycinzus.	mit Achromycinzus.	ohne Achromycinzusatz	mit Achromycinzusatz	ohne Achromycinzus.	mit Achromycinzus.
1	38 %	27 %	68 %	30 %	68 %	32 %
2	48 %	42 %	35 %	22 %	76 %	30 %
3	36 %	25 %	33 %	16 %	66 %	20 %
4	100 %	85 %	42 %	19 %	100 %	86 %
5	68 %	33 %	29 %	10 %	78 %	20 %

Bei dieser Versuchsreihe, d.h. also bei Achromycinzusatz von $180 \mu/\text{cm}^3$ Plasma ergeben die Untersuchungen, dass bei normalen Ausgangswerten die Verminderung der Faktorenaktivität geringer ist als bei pathologischen Werten (s. Versuch 4 und demgegenüber die Versuche 1, 2, 3 und 5). Dabei verhalten sich die einzelnen Faktoren ihrerseits uneinheitlich. Ob diese Ergebnisse als Zufallsbefunde zu werten sind, muss weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Es soll aber darauf besonders verwiesen werden.

Tabelle 7

Verhalten von Quickwert, Prothrombin, Faktor V, Faktor VII
unter Zusatz von Achromycin in der Konzentration von
 $240 \mu/\text{cm}^3$

Lfd. Nr.	Quickwert ohne Achromycin.	Quickwert mit Achromycin.	Prothrombin ohne Achromycin.	Prothrombin mit Achromycin.	Faktor V ohne Achromycin.	Faktor V mit Achromycin.	Faktor VII ohne Achromycin.	Faktor VII mit Achromycin.
1	56 %	27 %	26 %	7 %	35 %	12 %	41 %	24 %
2	66 %	27 %	35 %	14 %	40 %	19 %	45 %	25 %
3	92 %	42 %	60 %	15 %	84 %	38 %	98 %	65 %
4	48 %	23 %	68 %	18 %	80 %	34 %	100 %	80 %
5	32 %	22 %	30 %	18 %	34 %	16 %	---	---
6	100 %	58 %	74 %	24 %	43 %	17 %	65 %	41 %
7	100 %	50 %	58 %	10 %	37 %	16,5 %	74 %	36 %
8	84 %	38 %	64 %	13 %	97 %	32 %	82 %	43 %
9	100 %	64 %	76 %	30 %	100 %	68 %	---	---

Steigert man den Achromycinzusatz noch weiter ($240 \mu/\text{cm}^3$ Plasma), so sinken die ermittelten Werte der geprüften Faktoren im Durchschnitt auf die Hälfte des Ausgangswertes.

Tabelle 8

Verhalten von Quickwert, Prothrombin, Faktor V, Faktor VII unter Zusatz von Achromycin in der Konzentration von $480 \mu/\text{cm}^3$

Lfd. Nr.	Quickwert ohne mit Achromycinzus.	Prothrombin ohne mit Achromycinzus.	Faktor V ohne mit Achromycinzus.	Faktor VII ohne mit Achromycinzus.
1	100 %	100 %	24 %	86 %
2	74 %	34 %	1,5 %	85 %

Durch eine nochmals erhöhte Achromycinmenge ($480 \mu/\text{cm}^3$ Plasma) liess sich eine, wie aus Tabelle 8 ersichtlich, noch stärker in Erscheinung tretende Änderung der einzelnen Werte erreichen.

Es wurden einzelne Plasmaproben noch mit höheren Achromycin-konzentrationen beschickt, doch liessen sich dabei genaue Werte nicht mehr ablesen, da es zu Trübung und Ausflockung im Probierröhrchen kam.

Wie einleitend schon erwähnt, wurde eine zweite Versuchsreihe angeschlossen. Dabei wurden Aktivitätsbestimmungen nach Bebrütung der Plasmaproben unter Achromycinzusatz (30 min. lang bei $37,0^{\circ}\text{C}$) durchgeführt. Die Tabellen 9 und 10 enthalten die gewonnenen Ergebnisse.

Der Achromycinzusatz verändert danach allem Anschein nach die Gerinnungsaktivität der geprüften Plasmafaktoren nicht. Wie in den nicht bebrüteten Proben ermittelte Menge von $75 \mu\text{Achromycin/cm}^3$ scheint auch bei Bebrütung die Grenzkonzentration zu sein, oberhalb derer ein sicherer Einfluss zutage tritt. Alle bebrüteten Proben zeigen bei einer Konzentration von $480 \mu\text{cm}^3$ Plasma einen sehr deutlichen Effekt im Hinblick auf die Änderung aller Gerinnungsfaktoren durch den Zusatz des Antibioticums.

Tabelle 9

Verhalten von Quickwert, Prothrombin, Faktor V, Faktor VII
nach Bebrütung der Plasmen mit Achromycin $1/2$ Stunde lang
bei 37°C in der Konzentration von $75 \mu/\text{cm}^3$

Lfd. Nr.	Quickwert ohne mit Achromycinzus.	Prothrombin ohne mit Achromycinzus.	Faktor V ohne mit Achromycinzus.	Faktor VII ohne mit Achromycinzus.
1	62 %	100 %	32 %	100 %
2	44 %	70 %	32 %	---
3	18 %	76 %	41 %	47 %
4	34 %	100 %	22 %	69 %

Tabelle 10

Verhalten von Quickwert, Prothrombin, Faktor V, Faktor VII
nach Bebrütung der Plasmen mit Achromycin $1/2$ Stunde lang
bei 37°C in der Konzentration von $480 \mu/\text{cm}^3$

Lfd. Nr.	Quickwert ohne Achromycinzusatz	Quickwert mit Achromycinzusatz	Prothrombin ohne Achromycinzusatz	Prothrombin mit Achromycinzusatz	Faktor V ohne Achromycinzusatz	Faktor V mit Achromycinzusatz	Faktor VII ohne Achromycinzusatz	Faktor VII mit Achromycinzusatz
1	60 %	26 %	über 100 %	98 %	32 %	28 %	---	---
2	44 %	18 %	66 %	36 %	39 %	27 %	50 %	35 %
3	100 %	37 %	über 100 %	100 %	39 %	30 %	52 %	34 %
4	46 %	17 %	---	---	---	---	---	---
5	über 100 %	32 %	über 100 %	100 %	70 %	33 %	92 %	62 %
6	100 %	34 %	100 %	62 %	43 %	25 %	50 %	33 %

Es folgen jetzt die Ergebnisse aus den Versuchsreihen über den Einfluss des Achromycinzusatzes auf den Heparintoleranztest und die Rekalzifizierungszeit.

Wie die Tabelle 11 deutlich macht, ergibt sich bei einem Achromycinzusatz von $30 \gamma/\text{cm}^3$ Plasma keine Verlängerung der Gerinnung, $60 \gamma/\text{cm}^3$ verursachen erst bei drei Proben eine Veränderung der Werte. Steigert man den Achromycinzusatz auf $240 \gamma/\text{cm}^3$ Plasma, so zeigen sämtliche Plasmaproben eine Verlängerung der Gerinnung um 2 - 4 min. im Mittel.

Tabelle 11

Verhalten des Heparintoleranztestes unter Zusatz von Achromycin.

Lfd. Nr.	ohne Achromycinzusatz	Achromycinzusatz 30 γ /cm ³	Achromycinzusatz 60 γ /cm ³	Achromycinzusatz 240 γ /cm ³
1	1'32''	1'30''	1'55''	5'5''
2	2'	2'	2'38''	2'3''
3	2'	1'55''	1'46''	4'5''
4	2'25''	2'30''	2'47''	3'4''
5	1'46''	1'50''	1'35''	4'47''
6	2'30''	2'40''	3'15''	2'50''
7	2'40''	2'35''	2'48''	3'15''
8	2'	2'7''	2'10''	3'
9	1'45''	1'52''	2'	4'45''
10	2'	2'3''	1'45''	4'21''
11	2'15''	2'16''	1'48''	4'
12	1'17''	2'19''	2'55''	---

Die Erhöhung der Achromyckonzentration (auf 480 γ /cm³ Plasma) führte zu Ausflockungserscheinungen, so dass hier Ergebnisse nicht mehr ablesbar waren.

Prüft man, wie die Tabelle 12 zeigt, das Verhalten der Rekalzifizierung unter Zusatz von Achromycin, so ist bei $30\gamma/\text{cm}^3$ Plasma eine Änderung der Zeitdauer nicht erkennbar, bei $60\gamma/\text{cm}^3$ Plasma wird die Rekalzifizierung nur bei einzelnen Plasma-proben messbar verlängert und erst bei weiterer Erhöhung der Achromyckonzentration auf $240\gamma/\text{cm}^3$ Plasma treten deutlich verlängerte Werte in Erscheinung.

Tabelle 12

Verhalten der Rekalzifizierungszeit unter Zusatz von Achromycin.

Lfd. Nr.	ohne Achromycinus.	Achromycinus. $30\gamma/\text{cm}^3$	Achromycinus. $60\gamma/\text{cm}^3$	Achromycinus. $240\gamma/\text{cm}^3$
1	91"	90"	110"	180"
2	87"	92"	97"	---
3	90"	90"	140"	175"
4	102"	99"	115"	150"
5	110"	115"	130"	130"
6	95"	97"	115"	195"
7	115"	118"	121"	150"
8	90"	93"	97"	145"
9	90"	90"	95"	---
10	104"	100"	97"	145"
11	80"	86"	100"	110"
12	85"	87"	90"	123"
13	90"	---	140"	175"
14	102"	115"	130"	---

E. Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wurden in-vitro-Untersuchungen mit Blut- bzw. Plasmaproben von Kindern mit normalem und pathologisch veränderten Gerinnungsverhalten unter Zusatz von Achromycin in unterschiedlicher Konzentration durchgeführt mit dem Ziel, die Abhängigkeit des Quick-Wertes, der Prothrombinzeit, des Faktor V und Faktor VII sowie der Heparintoleranz und der Rekalzifizierungszeit von der Antibioticzugabe im Hinblick auf eine Änderung des Gerinnungsverhaltens festzustellen.

Die Untersuchungen ergaben, dass bei Konzentrationen von $30 \mu\text{g}$ Achromycin/cm³ Plasma, die sie zu therapeutischen Zwecken erreicht wird, ein Einfluss des Antibiotiums in vitro auf die geprüften Faktoren der Blutgerinnung nicht nachweisbar ist, d.h. unter der Zugabe von Achromycin lässt sich keine Veränderung der Faktorenaktivität nachweisen solange die zu therapeutischen Zwecken ausreichende Wirkstoffkonzentration nicht überschritten wird. Erst bei weit über dem therapeutischen Bereich liegenden Wirkstoffkonzentrationen ($75 \mu\text{g}$ Achromycin/cm³ Plasma und mehr) wurden Verlängerungen der Quickzeit, der Prothrombinzeit, der Faktor V- und Faktor VII-Zeit sowie des Heparintoleranztestes und der Rekalzifizierungszeit nachweisbar. Eine 1/2-stündige Bebrütung des Plasmas mit Achromycin ändert die Ergebnisse nicht nennenswert.

S a r t o r i (1955, 1956) fand ebenfalls keine Beeinflussung der Gerinnungszeit, der Quickzeit, der Prothrombinzeit und des Heparintoleranztestes durch Achromycinzusatz. Allerdings hat S a r t o r i ausschliesslich in-vivo-Untersuchungen durchgeführt.

Nach diesen Ergebnissen und den bisher im Schrifttum mitgeteilten Erfahrungsberichten (s. Einleitung) nimmt das Achromycin hinsichtlich seiner spezifischen Wirkung auf die Faktoren der Blutgerinnung in vivo und in vitro offenbar eine Sonderstellung ein, was für seine klinische Verwendbarkeit bei Kranken mit drohenden oder manifesten thromboembolischen Erkrankungen gewiss bedeutsam ist.

Der Nachweis des Fehlens von gerinnungsändernden Eigenschaften beim Achromycin in therapeutischer Dosierung als eines heutzutage viel verwendeten Antibioticums, kann daher als ein recht wichtiger Beitrag zur Vertiefung neuerer Kenntnisse der pharmakodynamischen Wirksamkeit der Antibiotika angesehen werden.

Herrn Professor Dr.med.J. STRÖDER, Direktor der Universitätskinderklinik Würzburg, danke ich für das bereitwillig zugestandene Einverständnis, an seiner Klinik arbeiten zu dürfen.

Für die freundliche Überlassung des Themas zur vorliegenden Arbeit sowie für die wertvollen Anregungen und verständnisvolle Unterstützung während der Abfassung dieser Dissertation möchte ich Herrn Professor Dr.med. W. KÜNZER, Oberarzt der Universitätskinderklinik Würzburg, meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

F. S c h r i f t t u m .

- Barnard, R.D. : N.Y.J.Med. 51, 1175 (1952)
- Burton, A., B.M. Waisbren, u. D. Glick :
Proc.Soc.Exp.Biol.75, 476 (1950)
- Dirnberger, P., u.S. Witte :
Antibiotic Annual 1954-1955, 973
- Fleming, A., u.E.W. Fison :
British M.J. 2, 242, (1947)
- Frada, G. : Gior.med. Palermo 3, 85 (1943)
- Kaula, K.N.v., u.W. Henkel :
Klin.Wschr. 1953, 40
- Macht, D.J. : Ann.Int.Med. 18, 772 (1943)
- Macht, D.J. : Science 105, 313 (1947)
- Macht, D.J. : J.A.M.A. 148, 268 (1952)
- Macht, D.J., u. R. Farkas :
Science 110, 305 (1949)
- Macht, D.J., u. M. Ostro :
Science 103, 402 (1946)
- Marbet, R., u. A. Winterschein :
Sonderheft über den Heparintoleranztest der DEUTSCHEN HORMANN LA ROCHE (1953)
- Nassie, E. Stillermann, H.S. Wright, C.S., u. V. Minich :
Arch.Int.Med. 72, 173 (1947)
- Mleczoch, F., u. H. Vinazzer :
Experientia (Basel) 8, 150 (1952)
- Moldavsky, L.F., u.B. Haselbrock, u. G.D. Cateno :
Science 102, 38 (1945)
- Mosonyi, L., L.A. Palusu u.J. Komaromy :
Acty Medicy Scand. Vol. CXXV, fasc. VI (1945)
- May, R.M., u.A.R. Barnes :
Am.Heart J. 30, 65 (1945)

- O c h s n e r , A. , u.M.E. D e B a k y :
Treatment of Post Operative
Thrombosis and its Sequelae, read
before the 13th Con ress of the
Intern.Society of Surgery New
Orleans, Oct. 10-15 (1953)
- P a r k e r , J.W. , u.L.T. W r i g h t :
Science 116, 282 (1952)
- S a r t o r i , C. :
Therapiewoche 6, 66 (1955)
- S a r t o r i , C. :
Medizinische 1956, 1758
- T a n a k a , H. :
Okayama-Jgakkai-Zasshi 40, 1317
(1928)
- T s e v r e n i s , H. , u.H. K a r a l i :
Rev.d'hematol.8, 263-272 (1953)
- W e g e r , P. :
Scand.Arch.Physiol. 56, 291
(1929)
- W i t t e , S. , H. B ü n t e u.K.H. K i m b e l :
Ztschr.f.ges.exp.Med. 127, 160
(1956)
- W o o d , W.S. , u.G.P. K i p n i s :
Antibiotica Annual 1953/54, 98.
Medical Encyclopædia, Inc. New
York 1954.
-

L e b e n s l a u f .

Am 15. Dezember 1926 wurde ich als Sohn des prakt.Arztes Dr.med.Karl Hertfelder und seiner Ehefrau Martha Hertfelder geb. Schöllkopf in Leutershausen/Mfr. geboren.

Schul Ausbildung: Besuch der Volksschule in Leutershausen von Ostern 1933 bis Ostern 1938. Danach Oberrealschule in Ansbach bis zur Einberufung zum RAD im Jahre 1943. Von 1943 - 1945 RAD und Wehrdienst. Entlassung aus amerikanischer Kriegsgefangenschaft am 12.7.1945. Ab Ostern 1946 erneut Schulbesuch der Oberrealschule in Ansbach. Erhalt des Reifezeugnisses im März 1947 in derselben Anstalt.

Studiengang: Studium der Human-Medizin vom Sommersemester 1948 bis Sommersemester 1950 an der Universität Erlangen. Abschluss durch das Vorphysi um. Studium der Zahnmedizin vom Wintersemester 1952/53 bis Wintersemester 1956 an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg. Zahnmedizinisches Staatsexamen am 4.1.1957.

Seit 1.2.1957 leiste ich meine Pflichtassistentenzeit in Stuttgart bei Zahnarzt Sauter ab.

Eheschliessung am 30.1.1954 mit Hannelore Hertfelder geb. Schiffmacher. Am 10.9.1954 wurde unser 1. Kind Ursula Christine Hertfelder in Leutershausen/Mfr. geboren.

Ich versichere ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst und ausser der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, dass ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Kurt Hertfelder.

